

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**DAMAR CERRAHİSİ HASTALARINDA
PEROPERATİF ESMOLOL KULLANIMININ
PROBNP DEĞERLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HANDAN ÖZBEK EKİCİ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. HÜLYA EROLÇAY**

**İSTANBUL
ŞUBAT 2012**

Bu tez Prof. Dr. Hly EROLÇAY denetiminde hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında yol gösterici olan; vaktini, yardımını, imkânlarını benden esirgemeyen sayın tez hocam Prof. Dr. Hülya Erolçay'a;

Asistanlık eğitimim süresince bilgimi ve becerilerimi geliştirmemde bana emeği geçen başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fatiş Altındaş olmak üzere, birlikte çalıştığım tüm saygıdeğer hocalarıma;

Katkılarından, ilgi ve desteğinden dolayı Doç. Dr. Lale Yüceyar ve Uzm. Dr. Cem Sayılğan'a;

Tezimin hazırlanmasında desteğini ve yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Dildar Konukoğlu'na,

Eğitimim süresince her alanda yardımını esirgemeyen Doç. Dr. Güniz Meyancı'ya, birlikte çalıştığım tüm uzmanlarıma ve çalışma arkadaşlarıma, beni bugünlere getiren anne ve babama, her zaman yanımda olan sevgili eşime çok teşekkür ederim.

Dr. Handan Özbekeki

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL VE METOD	11
BULGULAR.....	14
TARTIŞMA	24
SONUÇ	33
ÖZET.....	34
SUMMARY	35
KAYNAKLAR	36

GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde doğallıktan uzaklaşan beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite azlığı, stresli iş yaşantısı gibi modern yaşamın beraberinde getirdiği olumsuz şartlar nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol üstlenmektedir. Bu durum, büyük kalp dışı cerrahi geçiren hastaların kardiyak açıdan riskli olma sıklığını arttırmaktadır. Avrupada yılda yaklaşık 40 milyon cerrahi işlem yapılmaktadır ve bu hastaların % 1'i perioperatif miyokard enfarktüsü geçirmektedirler ve % 0.3'ü kardiyak nedenlerle ölmektedirler (1). Preoperatif kardiyak riski belirlemek için birçok değişik sınıflama yöntemleri kullanılsa da bilinen efektif bir metod yoktur. Nükleer stres testi, koroner anjiyografi gibi girişimler ile kardiyak risk hakkında fikir sahibi olunabilir, fakat bu metodlar hem maddi açıdan hem de zaman açısından fazladan yük bindirmektedir. Bu nedenle hem daha duyarlı hem de daha pratik belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır (2).

Damar cerrahisi hastaları, diğer hastalara göre belirgin olarak artmış perioperatif morbidite ve mortalite riski altındadırlar (3). American College of Cardiology/American Heart Assosiation (ACC-AHA) 2009 kılavuzunda perioperatif kardiyak risk sınıflamasında damar cerrahisi hastaları en riskli grupta yer almaktadır (4). Bu hasta grubunun preoperatif morbidite ve mortalite riskinin belirlenmesi hem cerrahi ekip açısından, hem de hasta ve hasta yakınlarının bilgilendirmesi açısından çok önemlidir.

Çalışmamızda, esmolol infüzyonunun peroperatif ve postoperatif dönemde cerrahi stres yanıt ve buna bağlı olarak gelişebilecek kardiyak komplikasyonların sıklığı üzerine etkisini NT proBNP ve troponin I düzeylerini inceleyerek araştırmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

Her cerrahi işlem bir travmadır ve organizmada stres yanıt oluşturur. Stres yanıtlar, vücut dengesini sağlamak ve sürdürmek amacıyla zararlı uyarılara karşı verilen otonom, metabolik ve immünolojik yanıtlardır (5-8). Bu yanıt, doku hasarı ile başlar. Hormonal cevap, travmaya uğrayan dokudan salınan mediyatörler, bu bölgede oluşan nöral ve nosiseptif uyarılar ve damar içi sıvı kaybı nedeniyle oluşan baroreseptör uyarıları ile sağlanmaktadır. Hipotalamik, hipofizer ve adrenal pek çok hormon travmaya ve cerrahi strese karşı oluşan fizyolojik cevapta rol almaktadır. Beyin, travma ve cerrahi strese sempatik sinir aktivasyonu ile cevap verir. Adrenal medullanın aktivasyonu ile epinefrin ve sinir uçlarından da norepinefrin salgılanır. Emosyonel stres, hipovolemi ve ağrı da sempatik sinir sistemini aktive eder. Dolaşımdaki katekolaminlerin artması miyokard kontraktilitesi, kalp hızı ve kan basıncında artışa neden olur (6). Bu durum miyokardın oksijen ihtiyacını arttırır. Kalp hızının artmasına bağlı olarak diyastol süresi kısalır, koroner perfüzyon azalır. Normal kişilerde tolere edilebilen ve aslında organizmayı korumaya yönelik gerçekleşen bu durum kardiyak açıdan yüksek riskli hastalarda periperatif miyokard enfarktüsü ya da sessiz iskemilere neden olabilir (9,10). Hormonal yanıt sadece epinefrin ve norepinefrinden ibaret değildir. ACTH, GH, kortizol, prolaktin, ADH, serotonin, aldosteron, glukagon, somatostatin, oksitosin gibi hormonlar travma ve cerrahi stresle artarken insülin, tiroid hormonları, testosteron, östrojen, FSH gibi hormonlar ise azalmaktadır (7). Travmaya metabolik yanıtta hipermetabolik bir durum söz konusudur. Karbonhidrat metabolizmasında değişiklikler olur. Glukozun karaciğerde glikojenoliz ve glikoneojenez ile yapımı artarken kortizol etkisiyle periferde kullanımı azalır. Bunun sonucunda organizmaya faydası değil zararı olan bir hiperglisemi durumu ortaya çıkar. Bu durum serebral kan akımının azalmasına, osmotik diüze ve enfeksiyon riskinin artmasına yol açar. Yağ yıkımı artar ayrıca negatif bir nitrojen dengesi oluşur. Sodyum ve su tutulur. Bu yanıtlar uyanık bir kişide hayati önem taşırken cerrahi hastada zararlı olabilir (6-8,11). Travmaya ve cerrahi strese cevap olarak makrofaj ve monositlerden salınan interlökin-1cerrahiden sonra gelişen birçok değişiklikten sorumlu tutulmuş bir sitokindir. Başta immun yanıt ve doku tamiri üzerindeki etkileri olmak üzere çeşitli fizyolojik fonksiyonları mevcuttur. Etkileri arasında ateş, nötrofillerde artma, akut faz proteini sentezi sayılabilir. T ve B lenfositler üzerinde de etkilidir ve immun yanıtı

etkiler. Cerrahi alanda ortaya çıkan histamin, serotonin, prostaglandinler, kininler ve lökotrienler de afferent nosiseptif uyarıları arttırarak stres yanıtı katkıda bulunurlar (11).

Damar Cerrahisi

Kardiyak risk açısından cerrahi girişimler tahmini 30 günlük kardiyak olay oranları göz önüne alınarak yüksek, orta ve düşük riskli olmak üzere üç gruba ayrılabilir. Yüksek risk grubu, aortik ve major vasküler girişimlerin yanı sıra periferik vasküler girişimleri içerir. Orta risk grubunda risk işlemin derecesine, süresine, yerine, kan kaybına ve sıvı değişimine bağlıdır. Düşük risk grubunda ise hastaya özgü güçlü risk faktörleri mevcut değilse, kardiyak risk göz ardı edilir (9) (Tablo 1).

Tablo 1: Cerrahi Risk Sınıflaması

Düşük risk <%1	Orta risk %1-5	Yüksek risk >%5
• Meme • Dental • Endokrin • Göz • Jinekoloji • Rekonstrüktif • Ortopedik-minör (diz cerrahisi) • Ürolojik-minör	• Abdominal • Karotis • Periferik arteriyel anjiyoplasti • Endovasküler anevrizma tamiri • Baş ve boyun cerrahisi • Nörolojik/ortopedik-majör (kalça ve omurga cerrahisi) • Pulmoner renal/karaciğer nakli • Ürolojik-majör	• Aortik ve majör vasküler cerrahi • Periferik vasküler cerrahi

Periferik arter hastalığı hastaların yaşam kalitesini belirgin olarak etkileyen, inflamasyon ve hiperkoagülabilité ile ilişkili olan önemli bir morbidite nedenidir (12). Etkenin ateroskleroz olduğu bilinen bu hasta grubunda kardiyovasküler ölüm oranı normal popülasyona oranla yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler risk faktörü bulunmayan periferik arter hastalıklı olgularda bile ölüm riski normal popülasyona göre 4 kat daha fazla bulunmuştur. Alt ekstremité tıkalıcı lezyonlarının en çok yerleşme yeri femoro-popliteal arteriyel segment olup görülme sıklığı %55 dolaylarındadır. Bu grup hastalarda semptomların iyileşmesi veya ekstremitenin

kurtarılması için en iyi yöntem, uygun distal artere akımın yeniden sağlanmasıdır. Vasküler girişimler, aterosklerotik sürecin koroner arterleri etkileyebilme ihtimali nedeniyle yüksek kardiyak komplikasyon riskini taşıdıklarından ve çok sayıda çalışmanın bu hastalarda riskin yeterli düzeyde perioperatif önlemlerden etkilenebileceğini göstermesinden dolayı özel dikkat gerektiren girişimlerdir (13). Daha küçük çaplı bir girişim olmasına karşın, infrainguinal revaskülarizasyon, aortik girişimlerle benzer veya daha yüksek kardiyak risk taşımaktadır. Bu durum, bu hasta grubunda diyabet, renal disfonksiyon, iskemik kalp hastalığı (İKH) ve ileri yaş sıklığı ile açıklanabilir. Bu aynı zamanda minimum düzeyde invaziv işlemler olan periferik arter anjiyoplastilerine bağlı riskin de göz ardı edilemeyeceğini açıklar (9).

Beta Blokerler

Beta blokerler başta kardiyak aritmiler, miyokard enfarktüsü sonrası kardiyak koruma ve hipertansiyon olmak üzere birçok endikasyonu olan bir ilaç sınıfıdır (55,56). 1958 yılında ilk beta bloker olan dikloroisoproterenol sentezlenmiş olup, 1962’de propranolol ve pronetalolun angina pectoriste klinik kullanımı gösterilmiştir (14). Beta blokerler sempatik sinir sisteminin bir parçası olan beta adrenerjik reseptörler üzerinden etki ederek endojen katekolaminler ve norepinefrinin etkilerini bloke ederler (15,16). Beta reseptörlerin beta 1, beta 2 ve beta 3 olmak üzere 3 tipi vardır (17). Beta 1 adrenerjik reseptörler kalp ve böbreklerde; beta 2 adrenerjik reseptörler akciğerler, karaciğer, gastrointestinal sistem, uterus, iskelet kasları, damar düz kaslarında; beta 3 adrenerjik reseptörler yağ hücrelerinde bulunmaktadır (16-18).

Beta 1 reseptörlerin uyarılması kalp üzerinde epinefrinin indüklediği pozitif inotropik ve kronotropik bir etki yaratır. Böylece kalbin otomatizitesi ve iletim hızı artar. Beta 1 reseptörlerinin uyarılması böbreklerden renin salınımını uyarır. Beta 2 reseptörlerinin uyarılması düz kas gevşemesine, karaciğer ve iskelet kasında glikojenoliz artışına neden olurken beta 3 reseptörlerinin uyarılması ise lipolize neden olur (18).

Perioperatif kalp atım hızını ya da miyokardın kontraktilesini arttıran olaylar neticesinde miyokardın oksijen sunum tüketim dengesi bozulabilir ve bunun sonucunda miyokard iskemisi oluşabilir. Miyokard iskemisi uzun dönem sağ kalımla ilişkili bir

durumdur. Beta bloker ajanlar kalp hızını ve kalbin kontraktilitesini sınırlayarak cerrahi sonrası kardiyak sonuca katkıda bulunur (10).

Esmolol

Esmolol, etkisi hızlı başlayan ve çok kısa süren beta-1 kardiyoselektif adrenerjik reseptör blokeridir (19,20). Esmolol kalp kasında bulunan beta 1 reseptörleri inhibe etmekle birlikte, yüksek dozlarda bronş ve damar kaslarındaki beta 2 reseptörleri de inhibe eder. Diğer beta blokerlerin etkileriyle karşılaştırıldığında öncelikli etkisini sinüs nodu ve AV nod üzerinden gösterir (21). Tedavi edici dozlarda membran stabilize edici etkisi ve intrinsek semptomimetik etkileri yoktur.

Kimyasal formülü $C_{16}H_{26}NO_4Cl$ 'dir, molekül ağırlığı 331.8 Kd'dur (21). Esmolol hidroklorürün pH 7.0'daki partisyon katsayısı (oktanol/su) 0.42'dir. İntravenöz infüzyondan sonra dağılım yarı ömrü 2 dakika, eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 9 dakikadır. Esmololün total vücut klirensi $20 \text{ lt.kg}^{-1}.\text{sa}^{-1}$ tir. Bolus uygulamasından sonra kalp hızı üzerine pik etkisi 1. dakikada, kan basıncı üzerine pik etkisi ise 2. dakikada başlar. $50\text{-}300 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ dozlarında kararlı durum kan düzeylerine 5 dakika içinde ulaşılır. Kandaki kararlı durum düzeyleri infüzyon süresince korunur, infüzyonun sona ermesinin ardından 10-20 dakika içinde etkileri ortadan kalkar. Suda çözünürlüğü çok fazladır, alkolde de serbestçe çözünür; bu özellikleri sayesinde hasta yanıtına göre titre edilebilir (66). Kalp hızının ve kan basıncının acil kontrolünde tercih edilebilecek bir ajandır (19-21).

Esmolol, ester bağlarının eritrosit sitozolündeki esterazlar tarafından hidrolizi ile metabolize olur. Plazma kolinesterazları ve eritrosit membranındaki asetilkolinesterazlar hidrolizden sorumlu değildir (21). Metabolizması hepatik ve renal kan akımından etkilenmez. Kandan hızla elimine edildiğinden ilacın % 2'si idrarla değişmeden hızla atılır. Esmolol'un metabolizasyonu sonucu serbest asit ve metanol oluşur. Asit metaboliti esmolol aktivitesinin 1/1500'üne sahiptir, ancak kandaki düzeyleri beta blokaj etkisi göstermez. Böbrek yetersizliğinde kandaki düzeyi artabilir, toksik etki beklenmez (21). Esmolol insan plazma proteinlerine % 50 oranında, asit metaboliti %10 oranında bağlanır.

Esmolol beta blokerlere özgü tipik etkiler oluşturur. Kan basıncını ve kalp hızını azaltır. Diyastolik arter basıncını sistolik arter basıncına göre daha az düşürerek

sistemik kan basıncını kontrol altına alır. Kronik obstruktif akciğer hastalığı olanlarda supraventriküler taşikardinin tedavisi için veya perioperatif terapötik dozlarda uygulandığında, solunum sistemi üzerinde yan etkileri görülmez. Esmolol anestezi sırasında çeşitli sebeplerle kullanılmaktadır, özellikle antihipertansif, antiaritmik etkilerinden faydaniılmaktadır. Hipertrofik kardiyomiyopatide preoperatif pulmoner arter akışını ve arteriyal oksijen saturasyonunu düzeltmek amacıyla, kafa travmaları ya da subaraknoid kanamalarda artan sempatik aktiviteyi azaltmak amacıyla kullanılabilir. Bolus yapılabileceği gibi infüzyon şeklinde de uygulanabilir. Bolus dozu $0.5-3 \text{ mg.kg}^{-1}$, infüzyon dozu ise $300-500 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ yükleme dozu sonrası $50-300 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ 'dır (21).

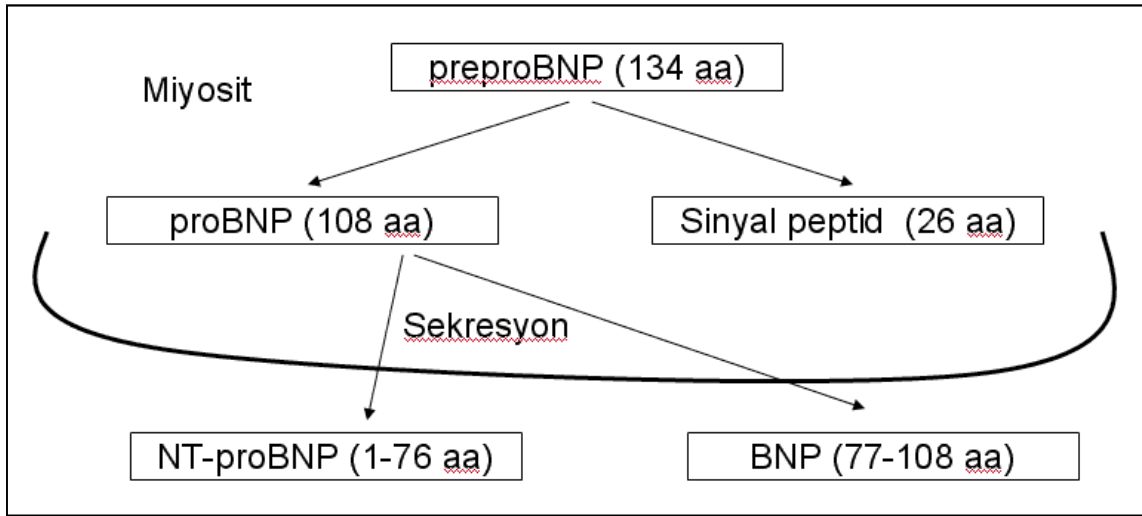
Beta bloker kullanımına bağlı yan etkiler esmolol kullanımında da görülür. Esas olarak kalp kasında yerleşmiş olan beta 1 reseptörleri inhibe etmesine rağmen yüksek dozlarda bronş ve damarlarda yerleşmiş olan beta 2 reseptörlerini de inhibe etmeye başlar. Doza bağlı olarak hipotansiyon, bradikardi gelişebilir. Baş dönmesi, baş ağrısı, uykuya meyil, ajitasyon, konfüzyon gibi santral sinir sistemi bulguları; bulantı ve kusma gibi gastrointestinal sistem bulguları; uygulama yerinde lokal reaksiyonlar görülebilir. Ciddi bradikardi, A-V kalp bloğu, ciddi kalp yetersizliği gibi durumlarda kullanılmamalıdır (21). Esmolol, anestezi ve cerrahi sırasında hipertansiyon ve taşikardinin tedavisinin yanı sıra perioperatif dönemde ortaya çıkan stres yanıtının tedavi edilmesinde ve postoperatif dönemde hemodinamik kontrolün sağlanmasında da kullanılmaktadır (22).

Brain Natriüretik Peptid

1981 yılında Bold ve arkadaşları yeni ufuklar açan bir gözlem yaptılar ve atrial doku ekstresini sıçanlara enjekte ederek bunun onlarda bol natriüreze neden olduğunu gösterdiler (23). Bu da natriüretik peptid ailesinin ilk üyesi olan güçlü natriüretik, diüretik ve vazorelaksan atrial natriüretik peptidin (ANP) izolasyonuna sebep oldu. Ardından brain natriüretik peptid (BNP) 1988 yılında domuz beyninden izole edildi. Zamanla yapılan araştırmalar, natriüretik peptid ailesinin fizyolojik fonksiyonlarının anlaşılmasını sağladı. İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan birçok çalışma natriüretik peptidlerin organizmanın hipertansiyona ve volüm genişlemelerine karşı savunmasında rolü olduğunu göstermiştir (24). Dört adet natriüretik peptid tanımlanmıştır. Bunlar atrial natriüretik peptid (ANP), brain natriüretik peptid (BNP), C tipi natriüretik peptid

(CNP) ve dendroaspis natriüretik peptid (DNP) olarak sıralanır (25). Her birinin prekürsör prohormonu ayrı bir gende kodlanmış durumda ve her birinin doku spesifik dağılımı ve regülasyonu benzersizdir. CNP daha çok lokal hormon olarak görev yapar ve en çok santral sinir sistemi ve damar endotelinde bulunur. DNP ise insan plazmasından ve atriyumdan izole edilmiştir ve insandaki fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir (26).

ANP hem atriyum hem ventrikülden sentezlenir, depo granülleri içinde bulunur ve egzersiz gibi bir uyarana bile dolaşıma salınır. BNP'nin ise temel kaynağı ventriküllerdir. Bu nedenle BNP kardiyak olaylarda daha duyarlı ve daha özgüdür. BNP'nin çok azı depo granüllerde bulunur. Sentezi genomik kontrolle olur. BNP'nin sentezi için en önemli uyarıcı volüm ve basınç yüküyle oluşan miyosit gerimidir (8). Patlamalar şeklinde sentezlenir. Kalbin gerilmesiyle birlikte kas hücresinden 108 aminoasitlik bir prohormon olan proBNP olarak kana verilir. ProBNP daha sonra aktif formu olan BNP ve inaktif formu olan amino terminal proBNP'ye (NT proBNP) parçalanır (şekil 1).



Şekil 1. BNP'nin Sentezi ve Sekresyonu (aa: aminoasit)

Kalp hızı artışı, glikokortikoidler, tiroid hormonları, endotelin-I, anjiotensin-II de BNP sentezinde etkili olabilir (25). Sıvı ve elektrolit dengesinde rol oynar. Diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkileri vardır. Vazodilatasyon yaparak kalbin ön ve ard yükünü azaltır. Diürez ve natriürez, renal hemodinamiyi etkileyerek ya da direkt tübüler etki ile olur. Aferent arteriyolar dilatasyon ve eferent arteriyolar vazokonstrüksiyon ile

glomerül filtrasyon hızını arttırarak, proksimal tübüldeki anjiotensin-II aracılığı ile olan su ve sodyum geri emilimini ve toplayıcı kanalda vazopressinin etkisini bloke ederek natriüresi ve diüresi arttırır. BNP'nin yarı ömrü 18-22 dakikadır. Etkilerini natriüretik peptid reseptör-A'ya bağlanarak ve siklik GMP'yi arttırarak gösterir. Natriüretik peptid reseptör-C adlı reseptör BNP'ye bağlanır ve endositoz ile lizozomal degradasyon sürecini başlatır. Zincir yapısı vasküler sistemde ve böbreklerde inaktif halde bulunan, membrana bağlı bir endopeptidaz tarafından bölünür. Böylece kanı BNP'den temizler. NT proBNP ise renal yolla metabolize olur (27).

Son yıllarda proBNP'nin inaktif parçası olan NT proBNP hakkındaki çalışmalar artmıştır. NT proBNP, BNP'ye oranla daha uzun yarı ömrü (60-120 dakika), *invivo* ve *invitro* ortamlarda daha stabil olması, değerlerinin hasta pozisyonuyla değişmemesi gibi nedenlerle BNP'ye tercih edilebilir. Glomeruler filtrasyon hızından daha fazla etkilendiği bilinmektedir, bu nedenle böbrek yetersizlikli hastalarda doğruluk derecesi azalır (24,27,28).

Son yüzyılda perioperatif kardiyak morbiditenin tanımlanması önemli bir sorun teşkil etmektedir. BNP'nin akut ve kronik kalp hastalıklarında prognostik değeri olan bir belirteç olduğu bilinmektedir. Özellikle hastaneye ilk başvuruda bakılan değerlerin sol ventrikül sistolik disfonksiyonun duyarlı ve özgül bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Konjestif kalp yetersizlikli hastalarda ekokardiyografiye üstünlüğünü gösteren çalışmalar vardır (25). BNP'nin miyokard iskemisi durumunda da salınımının arttığı bilinmektedir. Natriüretik peptid sistemin miyosit nekrozunun olmadığı stabil ve anstabil anjina pectoris de dahil tüm iskemik hastalıklarda aktive olduğu gösterilmiştir (56). Preoperatif ölçülen BNP'nin postoperatif kardiyak risk göstergesi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (2,25,29,30).

BNP ve NT proBNP değerleri yaşla artış gösterir. Bunun sebebinin yaşla beraber artan fibrozis ya da diyastolik disfonksiyon olduğu düşünülmektedir. Kadınlarda BNP ve NT proBNP değerleri erkeklere oranla daha yüksek bulunmuştur, hormon replasman tedavisi alan kadınlarda almayanlara oranla yüksek bulunması bu durumda östrojenin rolü olabileceğini düşündürmektedir (31,32).

Troponinler

Kardiyak troponinler, aktin ve miyozinin kalsiyuma bağı etkileşimini düzenleyerek miyokard kontraksiyonunda görev alan proteinlerdir (67). Troponin C (18kDa), troponin I (24kDa), troponin T (37kDa) olmak üzere üç alt gruptan meydana gelir. Troponinler kana ikili ve üçlü kompleksler şeklinde salındığı gibi serbest alt gruplar olarak da salınırlar. Troponin T ve I çizgili kasta beraber görev alarak kasılma işlevini düzenlerler (33). Troponin C düz kasta bulunan troponin izoformu ile aynı olduğu için kardiyak özgüllüğü yoktur. Oysa troponin-T ve I farklı genlerce kodlandıkları için iskelet kasındaki troponinlerden tamamıyla farklıdır (34). Troponin T, troponinin tropomiyozine bağlanmasını sağlayan bir proteindir ve başlıca troponin-tropomiyozin kompleksine bağlı olarak bulunur, ancak küçük bir oranı (%6) sitoplazmada serbest haldedir. Troponin I, aktin tropomiyozin kompleksindeki miyozin köprülerinin oluşmasını engelleyen ve böylece çizgili kas kasılmasını önleyen troponin kompleksinin inhibitör parçasıdır. Troponin I plazmada başlıca troponin-tropomiyozin kompleksine bağlı olarak bulunur ve küçük bir oranı (%2.5) sitoplazmada serbest halde saptanabilir (35).

Kardiyak troponinler, miyosit hücresi içinde iki havuzda bulunurlar. Birincisi, sitozolde serbest olarak bulundukları havuzdur ve miyokard hasarını izleyen dönemde bu havuzda bulunan troponinler plazmaya salıverilir. Birinci havuz total troponinlerin % 3-5 kadarını bulundurur ve miktar olarak az olduğu için erken dönemde plazmaya geçen miktar da azdır. Kontraktil yapıya yapışık durumda bulunan ikinci havuz, çok daha fazla miktarda troponin bulundurur ve bu troponini çok daha yavaş olarak plazmaya bırakır. Bu ikinci havuz nedeniyle, kardiyak hasar oluşmasından sonra troponin düzeyleri uzun süre yüksek kalır (36).

Kardiyak troponinler miyokard hasarının oldukça duyarlı ve özgül göstergeleridir. Miyokard enfarktüsü tanısında altın standart olarak kabul edilir (33). Akut koroner sendromlar başta olmak üzere kalp yetersizliği, aort kapak hastalıkları, aort diseksiyonu, kalbin inflamatuvar hastalıkları, aritmiler, hipertansif kriz, böbrek yetersizliği, pulmoner emboli, ciddi akciğer hastalıkları, yanıklar ve sepsis gibi birçok klinik durumda düzeylerinin yükseldiği görülür (37). Troponinler diğer kardiyak belirteçlerin aksine sağlıklı kişilerde tespit edilemez. Bu nedenle ufak artışları bile miyokard hasarı açısından önemsenmelidir (33).

Kardiyak troponin T için tek bir ölçüm kiti bulunurken, kardiyak troponin I için birden fazla ölçüm kiti vardır. Her ölçüm kitinin kendine ait bir sınır değeri vardır (33,37). Troponin I için yanlış pozitiflik oranı % 3.1 olarak gösterilmiştir (38). Sonuçlar kullanılan troponin çeşidine, testin özelliklerine, eşik değerlerine ve miyokard iskemisinin başlangıç zamanına göre değişiklik gösterir (33). European Society of Cardiology ve American College of Cardiology (ESC/ACC) ortak yayınlarında troponinleri miyokard enfarktüsü tanısında tercih edilecek biyokimyasal belirteç olarak önermişler ve her laboratuvarın kendi eşik değerini tayin etmesi gerektiğini belirtmişlerdir (39). ACC/AHA risk belirleme ölçütlerine göre kardiyak troponin T'nin $0,01-0,1 \text{ ng.ml}^{-1}$ arasında olması prognostik açıdan orta derecede riski, $0,1 \text{ ng.ml}^{-1}$ 'nin üzerinde olması ise yüksek riski belirler. Kardiyak troponin I için ise $0,1-1,5 \text{ ng.ml}^{-1}$ orta, $1,5 \text{ ng.ml}^{-1}$ 'nin üstü ise, yüksek risk olarak kabul edilmektedir (38).

Troponin T miyokard hasarını izleyen 3-12 saatte, troponin I ise 6-12 saatte yükselmeye başlar, her ikisi de en yüksek değerlerine 24 saatte ulaşır. Troponin T yaklaşık 14 gün, troponin I ise 10 gün yüksek kalır (36). Bir çok çalışma akut koroner sendromlarda ölüm riskinin troponin değerleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (33).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Helsinki bildirgesine uygun şekilde 43423 sayılı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurul izni alınarak yapıldı. Çalışma öncesi bütün hastalar hekim tarafından yazılı ve sözlü bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Çalışmamızda kullanılan NT proBNP ve troponin I kitlerinin temini İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi tarafından karşılandı. Biomedica Slovakia'nın NT proBNP kitleri ve Diagnostic Automation, Inc'nin troponin I kitleri kullanıldı.

Prospektif olarak yaptığımız çalışmamızda 46-77 yaş aralığında, ASA II-III damar cerrahisi uygulanan 30 hasta randomize bir şekilde iki gruba ayrılarak birinci grup esmolol (Brevibloc®; 10 mg.ml⁻¹; Eczacıbaşı-Baxter) grubu (EG) ikinci grup kontrol grubu (KG) olarak belirlendi. Karaciğer disfonksiyonu (ALT, AST > 40), böbrek yetersizliği, ağır semptomatik kalp yetersizliği (NYHA IV), unstabil angina pectoris, 2. ve 3. derece kalp bloğu, gebelik, glikokortikoid kullanımı, hipertroidi, hipotroidi, tiroid hormonu kullanımı, ağır astım, ağır KOAH komorbiditeleri olan ve beta bloker kullanmamızın kontrendike olduğu hastalar dışlandı.

Çalışmaya alınan hastaların tanıları, genel bilgileri (ad, soyad, cinsiyet, yaş, kilo, boy, Beden Kitle İndeksi- BMI), adres ve telefon numaraları kaydedildi.

Hasta ameliyat masasına alındıktan sonra EKG, SpO₂, kan basıncı monitorizasyonu yapıp iv kanül takılarak kristalloid infüzyonu başlandı. 0.03 mg.kg⁻¹ midazolam (Dormicum®; 5 mg.ml⁻¹; Roche) iv uygulanarak premedikasyon yapıldı, radyal arter kateterizasyonu yapılarak sürekli invaziv arter basıncı monitorizasyonu yapıldı. Esmolol grubuna rutin uygulamamızda olduğu gibi 1 mg.kg⁻¹ 30 ml serum fizyolojik içinde esmolol 5 dakika içinde verildi. Daha sonra 100 µg.kg⁻¹.dk⁻¹ dozundan esmolol infüzyonuna başlandı. Kontrol grubuna 30 ml serum fizyolojik bolus dozu yapıldı ve serum fizyolojik infüzyonuna başlandı.

Genel anestezi indüksiyonu için 1-2 µg.kg⁻¹ fentanil (Fentanyl ®; 50 µg.ml⁻¹; Jansen), 2 mg.kg⁻¹ propofol (Pofol ®; 10 mg.ml⁻¹ 1%; Astra Zeneca) ve 0.1 mg.kg⁻¹ veküronyum (Norcuron ®; 10 mg; Organon) yapılarak hasta orotrakeal entübe edildiler. Mekanik ventilatör ile FiO₂: % 50 (oksijen ve hava), tidal volüm 8-10 ml.kg⁻¹, soluk sayısı 12.dk⁻¹, parsiyel karbondioksit basıncı 35-42 mmHg olacak şekilde ventile edildi.

Anestezi idamesi sevofluran (Sevorane ®; Abbott) inhalasyonu ile sürdürüldü. Her iki gruba da $4 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{sa}^{-1}$ hızla kristaloid infüzyonu yapıldı. Hastalar hemodinamik açıdan yakın takip edildi.

Ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH) sürekli monitorize edildi. Hastaların yatak başı OAB ve KAH değerleri referans alınarak ameliyat süresince % 20 artış ve azalış sayıları kayıt edildi.

KAH'nın $50.\text{dk}^{-1}$ 'nin altına düşmesi ve beraberinde hemodinaminin etkilenmesi durumu bradikardi; servis takiplerindeki KAH'nın %20 üstü taşikardi, OAB'nin % 20 altı hipotansiyon, OAB'nin % 20 üstü hipertansiyon olarak kabul edildi.

Hipotansiyon durumunda öncelikle sevofluran % 5 azaltıldı; 5 dk takip edildi ve cevap alınamadıysa 5 ml.kg^{-1} . kristaloid bolus olarak verildi; 5 dk takip sonrası hala cevap alınamadıysa 5 mg efedrin yapıldı.

Bradikardi durumunda öncelikle sevofluran % 5 azaltıldı; 5 dk takip edildi ve cevap alınamadıysa 0.5 mg atropin yapıldı.

Hipotansiyon ve bradikardi durumunda öncelikle sevofluran % 5 azaltıldı; 5 dk takip edildi ve cevap alınamadıysa 0.5 mg atropin yapıldı; 5 dk takip sonrası hala cevap alınamadıysa 5 mg efedrin yapıldı.

Hipotansiyon ve taşikardi durumunda öncelikle 5 ml.kg^{-1} . kristaloid bolus olarak verildi; 5 dk takip sonrası cevap alınamadıysa sevofluran % 5 azaltıldı.

Hipertansiyon ve/veya taşikardi durumunda öncelikle sevofluran % 5 arttırıldı; 5 dk takip edildi ve cevap alınamadıysa $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ fentanil yapıldı; 5 dk takip sonrası hala cevap alınamadıysa sevofluran % 5 arttırıldı.

Hipertansiyon ve bradikardi durumunda öncelikle sevofluran % 5 arttırıldı; 5 dk takip edildi ve cevap alınamadıysa $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ fentanil yapıldı; 5 dk takip sonrası hala cevap alınamadıysa sevofluran % 5 arttırıldı.

Postoperatif 2 gün boyunca her iki gruba da aynı dozlarda hasta kontrollü iv morfin analjezi tedavisi uygulandı. Postoperatif 1. ve 2. gün sabahı hastalarla görüşüldü, kardiyak olaylar açısından sorgulandı ve visual analog skalaları (VAS) kaydedildi.

Hastalardan rutin servis takiplerinde kan alma ve EKG çekilme zamanları:

1. preoperatif 24 saat içinde (preop)
2. postoperatif ekstübasyon sonrası (ekstübasyon sonrası)
3. postoperatif 1. Gün (postop 1)
4. postoperatif 2. gün (postop 2)

Olmak üzere rutin takiplerde alınan kanlar Merkez Laboratuvar'da 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Plazmalar -80 °C 'de muhafaza edildi. Hasta sayısı tamamlandıktan sonra bu kan örneklerinden yararlanarak NT proBNP ve troponin I bakıldı. Hastaların EKG'leri incelendi, klinikleri sorgulandı, peroperatif ve postoperatif dönemde karşılaşılan kardiyak komplikasyonlar kaydedildi.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, frekans, oran) yanısıra normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında Independent Samples t test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare test kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde ise Spearman's korelasyon analizi uygulandı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Ameliyathanesi'nde toplam 30 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 46 ile 77 yıl arasında idi.

Tablo 2: İki Grup Arasında Yaş, BMI ve Cinsiyet Değerlendirmesi

		Esmolol (n=15)	Kontrol (n=15)	P
		Ort±SD	Ort±SD	
Yaş (yıl)		61,60±7,58	63,53±7,97	0,501
BMI (kg/m²)		27,73±6,09	27,86±2,16	0,936
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	2 (%13,3)	2 (%13,3)	1,000
	Erkek	13 (%86,7)	13 (%86,7)	

İki grup arasında olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 2).

İki grup arasında olguların BMI değerleri ve cinsiyet oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 2).

Tablo 3: Olguların Cerrahi Tanıları

	Esmolol (n) (%)	Kontrol (n) (%)
Aorta-fem	1 (%6,6)	1 (%6,6)
Cross-fem	2 (%13,3)	1 (%6,6)
Fem-pop	12 (%80,1)	13 (%86,8)

Aorta-fem: Aortafemoral baypas, Cross-fem: Krosfemoral baypas, Fem-pop: Femoropopliteal baypas

Her iki grupta da olgular benzerdi (Tablo 3).

Tablo 4: Esmolol Grubuna Verilen İlaç Miktarı

	Min – Max	Ort±SD
Esmolol miktarı (mg) (n=15)	156 – 2500	1640,27±774,38

Tablo 5: İki Grup Arasında Sevofluran Tüketimi ve Verilen Sıvı Miktarı Değerlendirmesi

	Esmolol (n=15)	Kontrol (n=15)	<i>P</i>
	Ort±SD	Ort±SD	
Sevofluran Tüketimi (ml)	77,13±29,36	67,40±14,32	0,258
Sıvı Miktarı (ml)	2176,67±569,73	1906,67±251,33	0,104

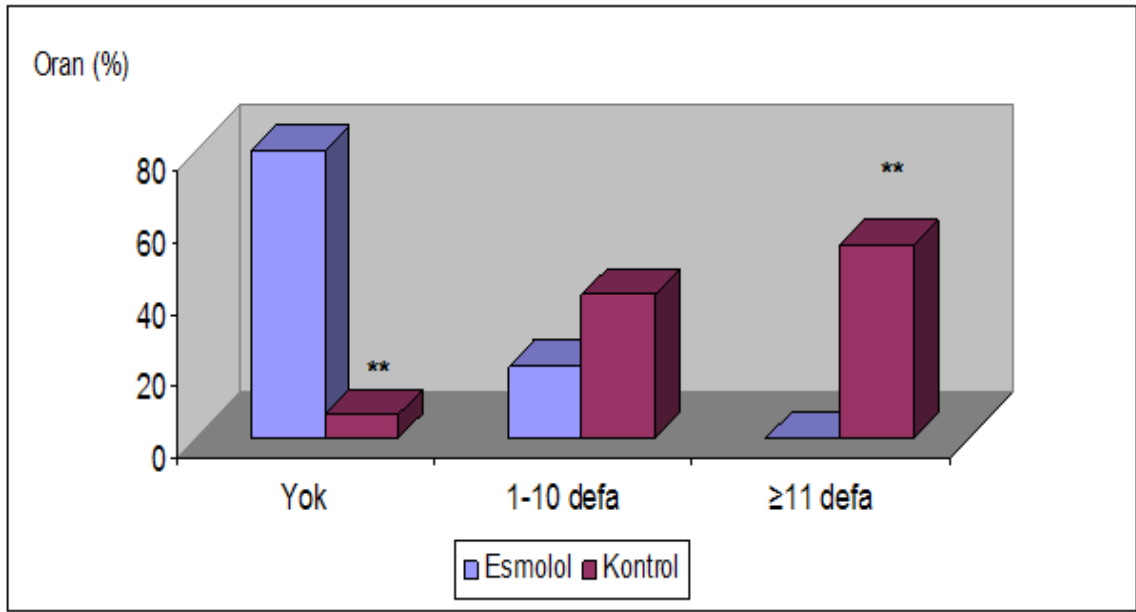
İki grup arasında olguların sevofluran tüketim miktarı ve sıvı tüketim miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 5).

Tablo 6: İki Grup Arasında KAH Değerlendirmesi

KAH	Esmolol (n=15)	Kontrol (n=15)	<i>P</i>
	n (%)	n (%)	
Yok	12 (%80,0)	2 (%13,3)	0,001**
Artış			
1-10 defa	3 (%20,0)	6 (%40,0)	0,427
≥11 defa	0 (%0,0)	7 (%46,7)	0,006**
Yok	2 (%13,3)	1 (%6,7)	1,000
Azalış			
1-10 defa	1 (%6,7)	9 (%60,0)	0,002**
≥11 defa	12 (%80,0)	5 (%33,3)	0,010*

** $p < 0,01$ * $p < 0,05$

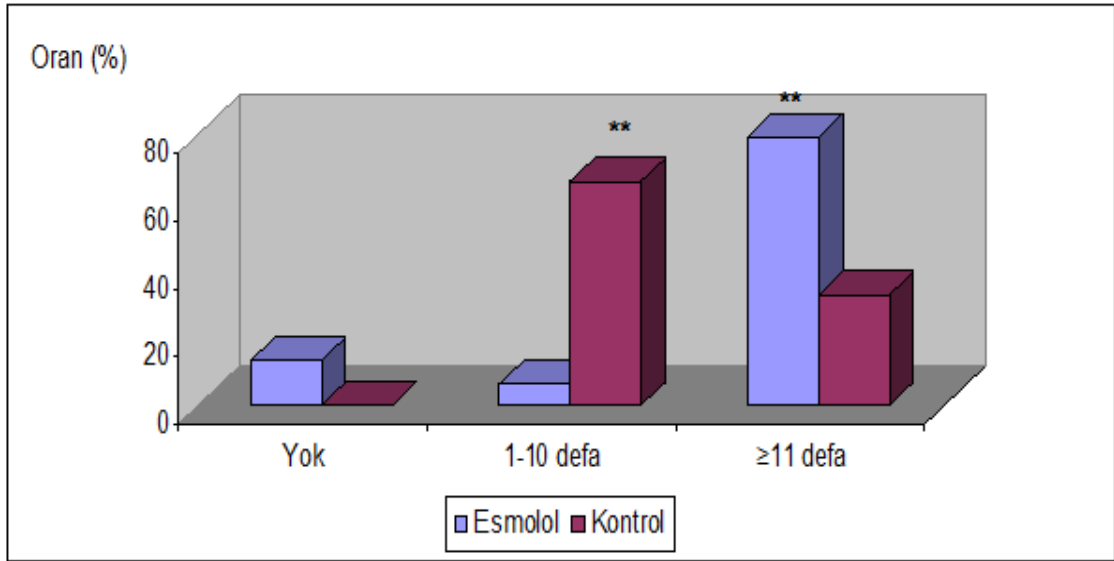
İki grup arasında olguların KAH artış oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Esmolol grubunda KAH artışı yaşamayan olguların oranı anlamlı şekilde yüksekken, kontrol grubunda 11 ve 11’den fazla KAH artışı yaşayan olguların oranı da anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,01$). İki grup arasında 1 ile 10 arasında KAH artışı yaşayan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 6) (Grafik 1).



**** $p<0,01$**

Grafik 1: İki Grup Arasında KAH Artış Oranlarının Dağılımı

İki grup arasında olguların KAH azalış oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Kontrol grubunda 1 ile 10 arasında KAH azalışı yaşayan olguların oranı anlamlı şekilde yüksekken, esmolol grubunda 11 ve 11’den fazla KAH azalışı yaşayan olguların oranı anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,01$). İki grup arasında KAH azalışı yaşamayan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 6) (Grafik 2).



**** $p < 0.01$**

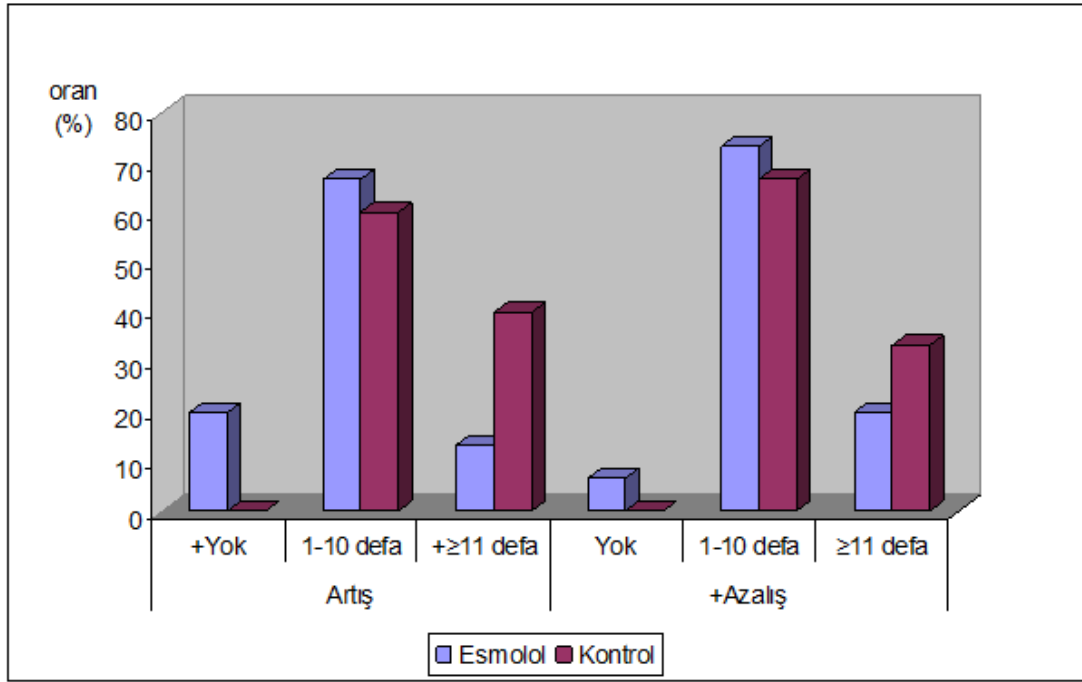
Grafik 2: : İki Grup Arasında KAH Azalış Oranlarının Dağılımı

Tablo 7: İki Grup Arasında OAB Değerlendirmesi

OAB		Esmolol (n=15)	Kontrol (n=15)	<i>p</i>
		n (%)	n (%)	
Artış	Yok	3 (%20,0)	0 (%0,0)	0,224
	1-10 defa	10 (%66,7)	8 (%53,3)	0,456
	≥11 defa	2 (%13,3)	7 (%46,7)	0,109
Azalış	Yok	1 (%6,7)	0 (%0,0)	1,000
	1-10 defa	11 (%73,3)	9 (%60,0)	0,439
	≥11 defa	3 (%20,0)	6 (%40,0)	0,427

*** $p < 0,05$**

İki grup arasında OAB artış ve azalış oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 7) (Grafik 3).



Grafik 3: İki Grup Arasında OAB Dağılımı

Tablo 8: İki Grup Arasında VAS Değerlendirmesi

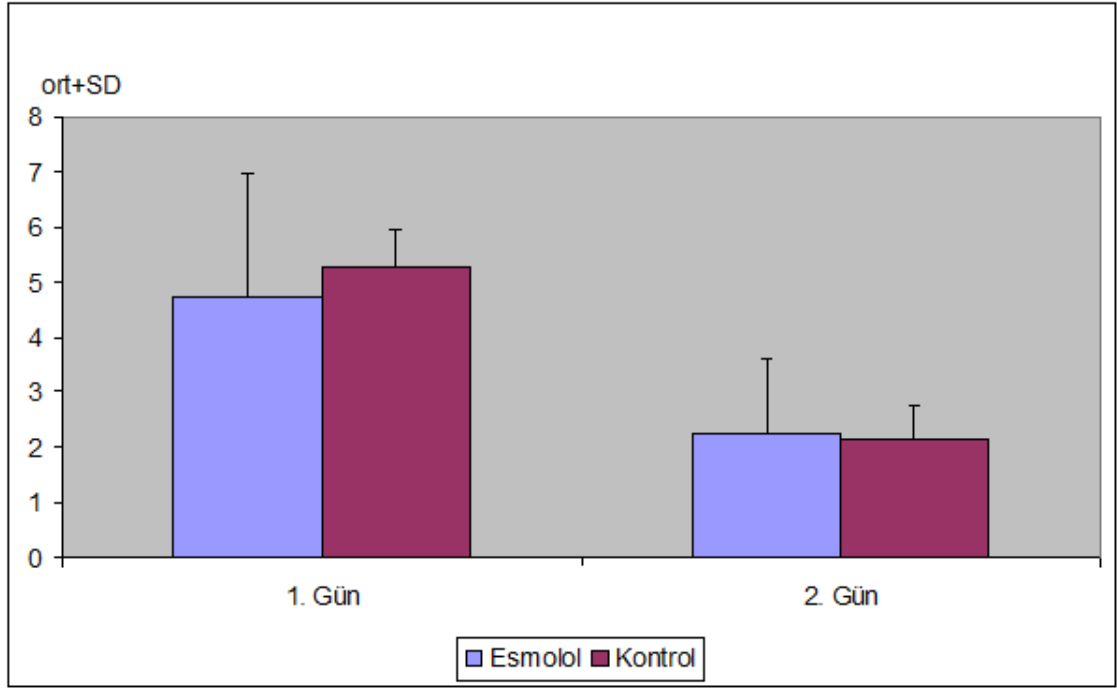
VAS	Esmolol (n=15)	Kontrol (n=15)	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	
1. Gün	4,73±2,25	5,4±0,73	0,284
2. Gün	2,27±1,33	2±0,65	0,492
1-gün/2.gün; <i>p</i>	0,001**	0,001**	

***p*<0,01

İki grup arasında olguların 1. gün ve 2. gün VAS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 8) (Grafik 4).

Esmolol grubunda; 1.güne göre 2.gün VAS ölçümlerinde görülen ortalama 2,467 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (*p*<0,01) (Tablo 8).

Kontrol grubunda; 1.güne göre 2.gün VAS ölçümlerinde görülen ortalama 3,133 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (*p*<0,01) (Tablo 8).



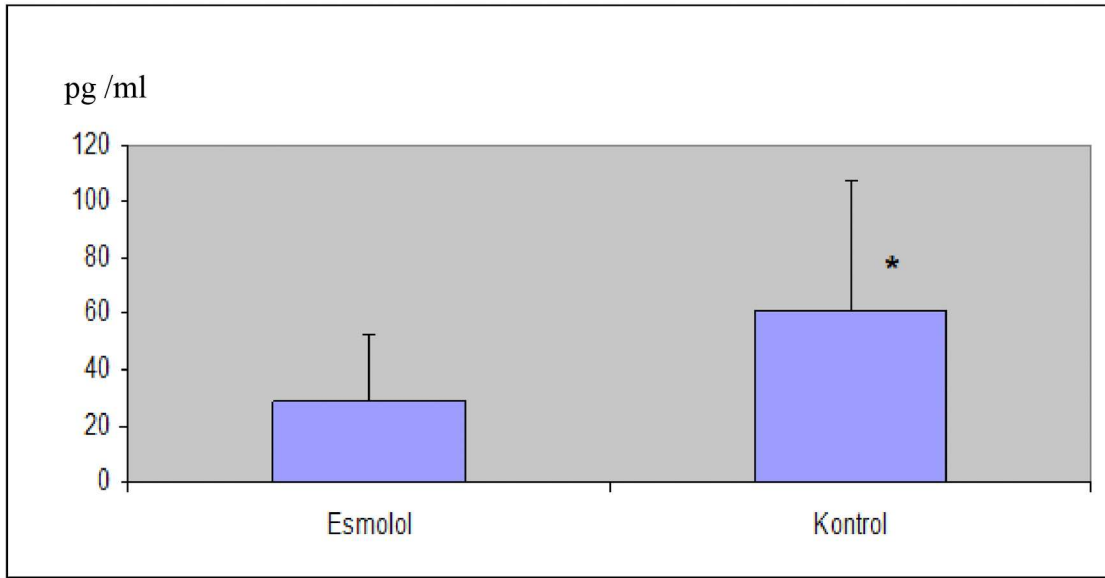
Grafik 4: İki Grup Arasında VAS Dağılımı

Tablo 9: İki Grup Arasında NT proBNP Değerlendirmesi

NT proBNP (pg/ml)	Esmolol (n=15)	Kontrol (n=15)	P
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Preop	12,85±9,70 (12,57)	33,40±27,00 (40,38)	0,065
Ekstübasyon sonrası	34,35±34,56 (15,43)	54,14±30,75 (57,93)	0,093
Postop 1. Gün	29,10±23,38 (21,25)	61,46±46,03 (45,51)	0,033*
Postop 2. Gün	38,98±34,64 (39,77)	62,17±50,14 (52,66)	0,146

*p<0,05

İki grup arasında olguların preop, ekstübasyon sonrası ve postop 2.gün NT proBNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır . Ancak ameliyat sonrası 1.gün değerleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05). Ameliyat sonrası birinci günde kontrol grubunun NT proBNP değerleri esmolol grubundan anlamlı şekilde yüksektir (p<0.05) (Tablo 9) (Grafik 5).



*p<0,05

Grafik 5: İki Grup Arasında Postop 1.gün NT proBNP Değerlerinin Dağılımı

Tablo 10: Grup İçi NT proBNP Değerlendirmesi

NT proBNP (pg/ml)	Esmolol (n=15)	Kontrol (n=15)
	p	p
Preop-ekstübasyon sonrası	0,022*	0,020*
Preop-postop 1.gün	0,013*	0,008**
Preop-Postop 2.gün	0,011*	0,015*
Ekstübasyon sonrası-postop1.gün	0,865	0,570
Ekstübasyon sonrası-postop 2.gün	0,779	0,496
Postop 1.gün-postop 2.gün	0,510	0,865

*p<0,05 **p<0.01

Esmolol Grubunda;

Takiplere göre değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$); Farklılığın hangi takipten kaynaklandığını saptamak için yapılan değerlendirmelerde;

Preop NT proBNP değerlerine göre ekstübasyon sonrası NT proBNP değerlerinde görülen yükseliş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Preop NT proBNP değerlerine göre postop 1. gün NT proBNP değerlerinde görülen yükseliş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Preop NT proBNP değerlerine göre postop 2. gün NT proBNP değerlerinde görülen yükseliş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Ekstübasyon sonrası NT proBNP değerlerine göre postop 1. gün NT proBNP değerlerinde görülen düşüş; ekstübasyon sonrası NT proBNP değerlerine göre postop 2. gün NT proBNP değerlerinde görülen yükseliş ve postop 1.gün NT proBNP değerlerine göre postop 2. gün NT proBNP değerlerinde görülen yükseliş de yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 10) (Grafik 6).

Kontrol Grubunda;

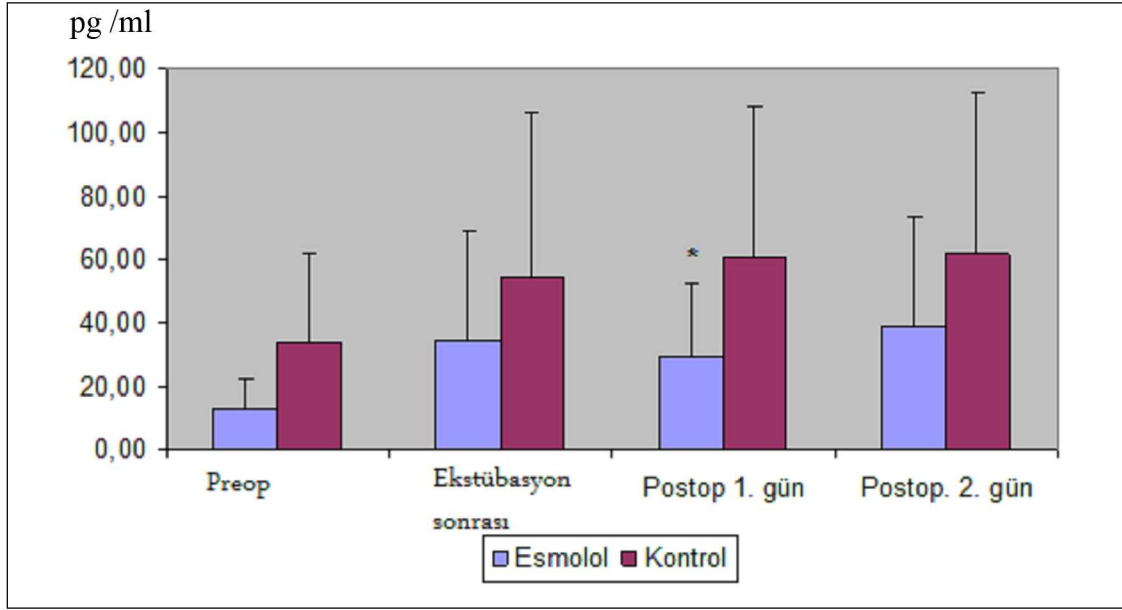
Takiplere göre değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$); Farklılığın hangi takipten kaynaklandığını saptamak için yapılan değerlendirmelerde;

Preop NT proBNP değerlerine göre ekstübasyon sonrası NT proBNP değerlerinde görülen yükseliş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Preop NT proBNP değerlerine göre postop 1. gün NT proBNP değerlerinde görülen yükseliş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Preop NT proBNP değerlerine göre postop 2. gün NT proBNP değerlerinde görülen yükseliş yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Ekstübasyon sonrası NT proBNP değerlerine göre postop 1. gün NT proBNP değerlerinde görülen yükselme; ekstübasyon sonrası NT proBNP değerlerine göre postop 2. gün NT proBNP değerlerinde görülen yükselme ve postop 1.gün NT proBNP değerlerine göre postop 2. gün NT proBNP değerlerinde görülen yükselme ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 10) (Grafik 6).



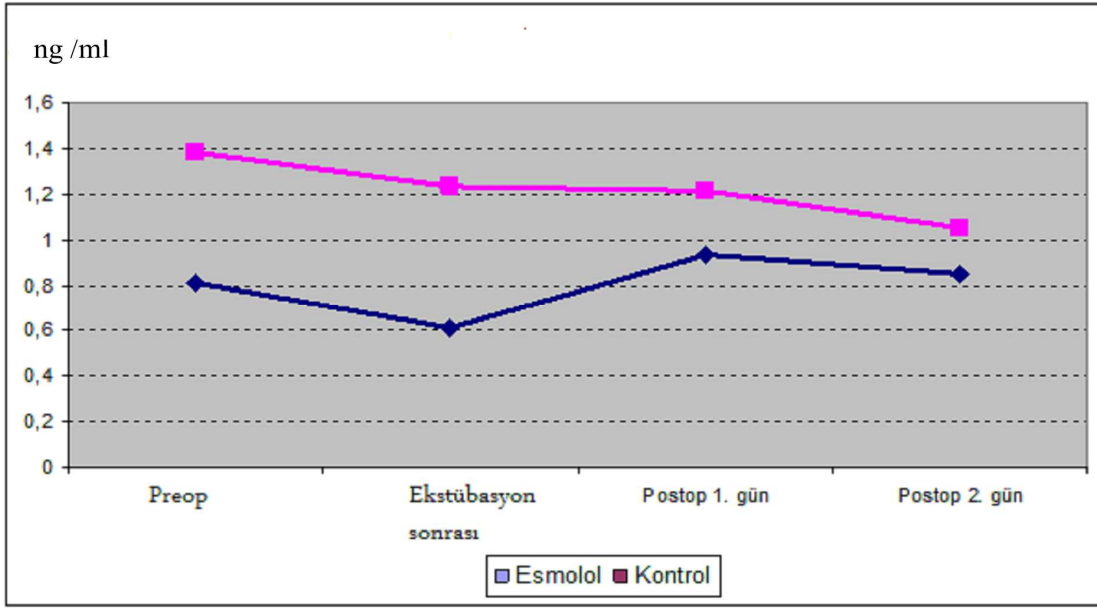
*p<0.05

Grafik 6: İki Grup Arasında NT proBNP Değerlerinin Dağılımı

Tablo 11: İki Grup Arasında Troponin I Değerlendirmesi

Troponin (ng/ml)	Esmolol	Kontrol	P
	Ort±SD	Ort±SD	
Preop	0,81±1,45 (0,01)	1,38±2,06 (0,01)	0,914
Ekstübasyon sonrası	0,61±1,65 (0,01)	1,23±1,62 (0,62)	0,059
Postop 1. Gün	0,93±1,60 (0,26)	1,21±1,83 (0,56)	0,900
Postop 2. Gün	0,85±2,09 (0,01)	1,05±1,56 (0,76)	0,121

İki grup arasında olguların preop, ekstübasyon sonrası, postop 1.gün ve postop 2.gün troponin I değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 11) (Grafik 7).



Grafik 7: İki Grup Arasında Troponin I Değerlerinin Dağılımı

Tablo 12: İki Grup Arasında Troponin I Değerlendirmesi

Troponin (ng/ml)	Esmolol	Kontrol
	p	p
Preop-ekstübasyon sonrası	0,919	0,575
Preop-postop 1.gün	0,638	0,790
Preop-Postop 2.gün	0,767	0,972
Postop-1.gün	0,266	0,530
Postop-2.gün	0,953	0,955
Postop 1.gün-2.gün	0,055	0,917

Esmolol Grubunda;

Takiplere göre değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 12).

Kontrol Grubunda;

Takiplere göre değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 12).

TARTIŞMA

Hasta özellikleri, anestezi ve cerrahi uygulamalarının her birinin periop dönemde gelişebilecek stres yanıtın şiddeti üzerinde önemli etkileri vardır. Bu yanıt kardiyak riskli hastalarda olumsuz sonuçlar doğurabilir. Konjestif kalp yetersizliği (KKY), sol ventrikül hipertrofisi, 6 ay içinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü (MI), anstabil anjina, miyokard iskemisi, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperkolesterolemi, periferik damar hastalığı, sigara kullanımı, erkek cinsiyet ve yaştan 65 ve üstü olması kardiyak açıdan risk faktörleridir (40).

Anestezi sırasında özellikle entübasyon, ekstübasyon ve derlenme dönemlerinde; cerrahi sırasında ise cerrahi uyarının en yoğun olduğu dönemlerde stres yanıt artar. Kan katekolamin seviyeleri, buna bağlı olarak kalp atım hızı ve kan basıncı yükselir. Miyokard iş yükü artar. Böylece özellikle kardiyak açıdan riskli hastalarda kardiyak olay (miyokard revaskülarizasyonu, akut koroner sendrom, akut konjestif kalp yetersizliği, mortalite) sıklığı artar (2,25,29,30).

Stres yanıtı azaltmak amacıyla farklı bölgesel anestezi teknikleri, anestezi ilaçlar, opioidler, postop analjezi teknikleri kullanılmaktadır. Cerrahi açıdan ise operasyon sahasına topikal ve lokal anestezi uygulamaları, küçük insizyon, ameliyat süresinin kısa tutulmasına yönelik çabalar, minimal invaziv cerrahi yöntemleri kullanılmaktadır. Bunun yanında stres yanıtın oluşturduğu hemodinamik değişiklikleri baskılamak amacıyla beta blokerler, vazodilatörler, ACE inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerler gibi farklı kardiyovasküler ilaçlar kullanılmaktadır (41). Hastalarda beta adrenerjik bloker ajanlar periop dönemde sıklıkla antihipertansif, antianjinal, antiaritmik etkileri nedeniyle kullanılmaktadır (42).

Çalışmamızda damar cerrahisi hastalarında perop iv esmolol infüzyonu yaparak kalp hızını kontrol altına almayı, hiperdinamik stres yanıtı baskılamayı ve bu sayede oluşabilecek miyokard iskemisini önlemeyi amaçladık.

Nonkardiak cerrahi geçiren hastalarda periop dönemde kullanılan beta bloker ilaçların erken ve geç postop dönemde istenmeyen kardiyak olay riskini önemli ölçüde azalttığı belirtilmektedir (43,44,45). Bu olumlu etkide en önemli mekanizmanın stres yanıtı karşı beta bloker ilaçların plazma katekolamin seviyelerindeki dalgalanmaları

baskılamaları olduğu, dolayısı ile oluşabilecek istenmeyen kardiyak olayları, özellikle de miyokardiyal iskemi sıklığını azalttıkları bildirilmiştir. Çalışmalarda farklı beta blokerler, farklı dozlar ve uygulama yolları; preop, intraop, postop gibi değişik dönemlerde kullanımları; kardiyak ve nonkardiyak cerrahilerde araştırılmış, biyokimyasal belirteçler ve klinik son noktalar üzerindeki etkileri çalışılmıştır (40,42,44-47).

Stone ve ark. (42) elektif nonkardiyak cerrahi geçiren tedavi görmeyen 128 HT hastasında preop tek doz oral beta bloker (oksiprenolol/ labetolol/ atenolol) tedavisinin periop iskemi sıklığı üzerine etkisini EKG ile araştırmışlardır. Hiperdinamik stres yanıt ve miyokard iskemi riskini preop tek doz oral beta bloker kullanımı ile azalttıklarını söylemişlerdir.

Mangano ve ark. (44) nonkardiyak cerrahi geçiren kardiyak açıdan yüksek riskli hastalarda preop ve postop atenolol tedavisinin uzun dönem kardiyak olay ve kardiyak ölüm riski üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında beta bloker verdikleri grupta postop kardiyak olayların ve 2 yıllık kardiyak sebeple ölüm oranlarının belirgin bir şekilde azaldığını saptamışlardır. Wallace ve ark. (40) da aynı hasta grubunda yaptıkları araştırmada beta bloker verdikleri grupta miyokard iskemisinin sıklığının azaldığını göstermişlerdir. Poldermans ve ark. (45) major damar cerrahisi uygulanan kardiyak açıdan yüksek riskli hastalarda perop bisoprolol tedavisinin erken dönemde nonfatal MI ve kardiyak nedenli ölüm sıklığını azalttığını belirtmişlerdir. Wallace ve ark. (40) miyokard iskemisi tanısını Holter ve EKG takiplerinin yanı sıra CPK ve CPK-MB düzeylerini değerlendirerek koymuşlardır. Poldermans ve ark. (45) bisoprolol tedavisine preop en az 7 gün önce başlamışlar ve postop 30 gün devam etmişlerdir. Miyokard iskemisi takibini de EKG takibinin yanı sıra CK ve CK-MB düzeylerini ölçerek yapmışlardır.

Mangano ve ark. (44), Wallace ve ark. (40) ve Poldermans ve ark. (45) yaptıkları çalışmalarda genellikle oral beta bloker uygulamışlar ve postop kardiyak olaylar açısından hastaları izlemişler.

Çalışmamızda esmolol uygulamasına anestezi indüksiyonu öncesi başlandı ve ameliyatın bitimine kadar devam edildi. Derlenme döneminde ve postop olarak hastaları izlediğimiz 2 gün boyunca hastalarda istenmeyen kardiyak olaylarla karşılaşmadı.

Miyokard iskemisini sorgulamak amacıyla perop dönemde ve postop 1. ve 2. günlerde hastalarımızın troponin I ve NT proBNP düzeyleri ölçüldü; eş zamanlı olarak EKG'leri çekildi, kardiyak yakınmaları sorgulandı. Kontrol grubundaki hastaların troponin I değerlerinin ortalamaları tüm ölçüm zamanlarında $1,5 \text{ ng.ml}^{-1}$ 'nin altında bulundu. Esmolol grubunda ise yine tüm ölçüm zamanlarında troponin I değerleri ortalamaları 1 ng.ml^{-1} 'nin altında bulundu. Yapılan çalışmalarda akut koroner sendromlarda ortalama troponin I değeri $1,5 \text{ ng.ml}^{-1}$ olarak bulunmuş ve 1 ng.ml^{-1} 'nin altındaki değerlerde akut koroner sendrom olasılığının düşük olduğu belirtilmiştir (48). Çalışmamızda iki grup arasında hastaların preo, postop erken dönem, postop 1. ve 2. gün troponin I değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hastaları takip ettiğimiz 2 gün boyunca her iki grupta da herhangi bir istenmeyen kardiyak olayla karşılaşılma ve EKG'lerinde iskemik değişiklik saptanmadı.

Damar cerrahisi hastaları kardiyak açıdan yüksek riskli hasta sınıfına girmektedir. ACC ve AHA Kılavuzu'nda belirtildiği gibi bu hastalara beta bloker tedavisi başlanabilir (sınıf II b, kanıt düzeyi B) (4). Yapılan çalışmalarda periop beta bloker kullanımının postop kardiyak olayları azalttığını gösteren çalışmaların yanında son yıllarda kardiyak riskli hastalarda periop dönemde beta bloker kullanımının yararını sorgulayan birçok çalışma yapılmıştır (40,42,44-47,49-51). Kılavuzlar önermeye devam ettiği halde bu konuda çelişkili sonuçlar vardır.

Beta bloker kullanımının kardiyak olayları azaltmak amacıyla kullanılması sırasında birtakım istenmeyen etkilerin ortaya çıkması söz konusudur. Stone ve ark. (42) yaptıkları çalışmada preop oral beta bloker verdikleri hasta grubunda daha sık bradikardi ile karşılaştıklarını rapor etmişlerdir. Mangano ve ark. (44) yaptıkları çalışmada intraop dönemde iv atenolol verdikleri grupta bradikardi sıklığının arttığını belirtmişlerdir. Bu bradikardi ataklarının hiçbirinde ilaca son verme gereksinimi duyulmamıştır. Postop oral atenolol uyguladıkları sırada ise hipotansiyon ve bradikardi sıklığında bir artış görmemişlerdir. Ayrıca ağır bradikardi ($\text{KAH} < 40/\text{dak}$), hipotansiyon, bronkospazm ve disritmilerin sıklığında da artış görülmemiştir. POBBLE Çalışma Grubu (49) yaptıkları çalışmada damar cerrahisi geçiren 103 hastada yaptıkları çalışmada oral metoprolol verdikleri grupta bradikardi, hipotansiyon ve inme sıklığının arttığını göstermişlerdir. POISE Çalışma Grubunun (51) 8351 kardiyovasküler yüksek riskli hastada periop metoprolol kullanımının etkilerini araştırdıkları çalışmada periop

hipotansiyon ve bradikardinin tüm sebeplere bağlı mortalite artışının bağımsız bir belirleyicisi olduğu ve metoprolol verdikleri grupta 30 günlük miyokard enfarktüsü riskinin azaldığını fakat inme sıklığını arttığını belirtilmiştir.

Beta blokerlerin yan etkilerinden dolayı hemodinamik stabiliteyi sağlamak için başka ilaçlarla da kombine ederek kullanılması düşünülmüştür. Suttner ve ark. (52) yaptıkları çalışmada kardiyak riskli damar cerrahisi hastalarında esmolol ile kalp hızı kontrolü sırasında pozitif inotropik etkiden yararlanmak amacıyla selektif fosfodiesteraz enzim-III inhibitörü enoximon kullanımının kardiyak fonksiyonlarda düzelme sağladığını göstermişlerdir.

Mangano ve ark. (44), Wallace ve ark. (40) ve Poldermans ve ark. (45) başta olmak üzere beta blokerlerin periop dönemde profilaktik kullanımını öneren çalışmaların hasta sayısının az olduğu ve çalışmaların daha büyük hasta gruplarında yapıldığında farklı sonuçlarla karşılaşabileceği belirtilmiştir. Kritik hastalarda hipotansiyon ve bradikardi istenmeyen sonuçlar doğuracağından orta-uzun etkili beta blokajdan kaçınmak gerektiği öne sürülmüştür. Beta blokerlerin dozları ve kullanıma başlama zamanları tartışılmaya başlanmıştır. Böylece çok kısa etkili ve etkisi kısa sürede geri dönebilen bir betabloker olan esmolol ön plana çıkmaya başlamıştır (50). Kontrollü hipotansiyon, endotrakeal entübasyona hemodinamik yanıtın baskılanması, anestezi ilaçların gereksiniminin azaltılması gibi birçok alanda kullanılmış ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır (20,50,53-55).

Urban ve ark. (31) nonkardiyak cerrahi geçiren kardiyak yüksek riskli 107 hastada postop esmolol infüzyonunun etkilerini araştırdıkları çalışmada infüzyon devam ederken hiçbir hastada miyokard iskemisi görmediklerini söylemişlerdir. Esmolol infüzyonu kesildikten sonra hastalara taburcu olana kadar oral metoprolol tedavisi uygulamışlardır. Raby ve ark. (47) damar cerrahisi hastalarında postop iv esmolol infüzyonunun sıkı kalp hızı kontrolü sağlayarak postop miyokard iskemisi sıklığını azalttığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda postop oral beta bloker tedavisi uygulamadığımız hastalarımızda derlenme ve postop dönemde istenmeyen kardiyak olaylarla karşılaşılma.

Bakker ve ark. (59) düşük doz beta bloker kullanan 260 damar cerrahisi hastasında periop esmolol infüzyonunun sıkı kalp hızı kontrolü sağlayarak miyokard

iskemisini azalttığını göstermişlerdir . Çalışmalarında esmolol infüzyonunu KAH'nı 60-80.dak⁻¹ hedefleyerek titre etmişlerdir. Esmolol infüzyonuna anestezi indüksiyonundan itibaren 24 saat boyunca devam etmişlerdir.

Çalışmamızda her iki grupta da hastaları takip ettiğimiz periop dönemde ve postop 2 gün boyunca miyokard iskemisi lehine bir bulguya rastlanmadı. EKG'de iskemi bulgusu, göğüs ağrısı ve beraberinde troponin I yüksekliği olan hiçbir hasta olmadı. Gruplar arasında bir fark olmamasını hasta sayımızın az olmasına bağlıyoruz. Bu çalışma daha büyük hasta gruplarında tekrarlandığında daha farklı sonuçlar çıkabileceğini düşünüyoruz.

Landoni ve ark. (50) 1765 hastadan oluşan 32 çalışmayı kapsayan metaanalizlerinde esmololün kalp dışı cerrahide anlamlı hipotansiyon ve bradikardiye neden olmadan miyokard iskemisi sıklığını azalttığını belirlemişlerdir. Yapılan çalışmalarda kardiyak nedenli ölüm ya da inme kaydedilmemiş, bronkospazm sıklığında artış görülmemiştir. Miyokard enfarktüsü ve aritmi insidansı ile ilgili bir fark saptanmadığını belirtmişlerdir.

Çalışmalarda esmololü farklı zamanlarda kullanılmışlardır. Bir kısmı sadece indüksiyonda, bir kısmı intraop, bir kısmı ekstübasyon öncesi ve bir kısmı da postop uygulamıştır. Esmololün bolus doz olarak genellikle 0,5-1 mg.kg⁻¹ ve infüzyon dozu olarak da 100-300µg.kg⁻¹.dk⁻¹ uygulandığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda esmolol 1 mg.kg⁻¹ bolus dozu sonrasında 100 µg.kg⁻¹.dk⁻¹ sabit dozda iv infüzyon şeklinde uygulandı. Bizim hastalarımızda Bakker ve ark. (59) yapmış olduğu çalışmada olduğu gibi preop beta bloker kullanma hikayesi yoktu. Bizim çalışmamızda anestezi indüksiyonundan önce bolus doz olarak esmolol uyguladığımız sırada hastalarımızda hemodinamilerini bozacak bir bradikardi ya da hipotansiyon ile karşılaşılmadı. Hiçbir hastada atropin ya da efedrin uygulamaya ihtiyaç duyulmadı. Bolus doz sonrasında başladığımız infüzyon sırasında esmolol dozu hemodinamiye göre değiştirilmedi. Hipotansiyon ve bradikardi durumlarında metodta belirlediğimiz protokole göre inhalasyon anesteziği dozu değiştirildi ya da verilen sıvı miktarı arttırıldı. İnfüzyon sırasında atropine cevap almadığımız bir bradikardi, efedrine cevap alamadığımız hipotansiyon görülmedi. Atropin ve efedrin uygulamaları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Çalışmamızda yükleme dozunda esmolol

uyguladığımız sırada da, perop infüzyon yaparken de disritmi ya da bronkospazm görülmedi. Hastaları takip ettiğimiz postop 2 gün boyunca her iki grupta da serebrovasküler olayla karşılaşılmaı.

Hastaların perop ortalama arter basınçları ve kalp atım hızları takip edilerek servisteki değerlerine göre % 20 artış ve azalışları kaydedildi. Esmolol grubunda KAH artışı görülmeyen olguların oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Kontrol grubunda 11 veya daha fazla sayıda KAH artışı görülen olguların oranı esmolol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulundu. KAH azalış oranlarını incelediğimizde esmolol grubunda 11 ve daha fazla azalış görülenlerin oranı kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Kontrol grubunda ise 1-10 defa azalış görülenlerin oranı esmolol grubuna göre yüksek bulundu. İki grup arasında OAB artış ve azalış oranları değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızda $100 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ esmolol infüzyonu ile KAH kontrol altına alındı ve bu dozla OAB değerlerinde anlamlı bir düşüş yaşanmadı. Bu durum esmolol ile hemodinamik açıdan stabil bir perop dönem sağlandığını gösteriyor.

Zaugg ve ark. (43) nonkardiyak cerrahi geçiren hastalarda periop atenololün anestezi ihtiyacını azalttığını ve derlenmeyi hızlandırdığını ortaya koymuşlardır . Aynı çalışmada atenololün perop daha az fentanil kullanımına ve postop daha az analjezi ihtiyacına neden olduğunu söylemişlerdir. Esmololün de perop anestezi ihtiyacını azalttığını gösteren çalışmalar vardır (55). Johansen ve ark. (54) esmololün isofluranın MAC değeri üzerine olan etkisini araştırdıkları bir çalışma yapmışlardır. Çalışma grubuna sadece esmolol kontrol grubuna ise esmolol ile birlikte alfentanil uygulamışlardır. Sadece esmolol verdikleri grupta isofluranın MAC değerini düşürmediğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda periop dönemde hastalara verilen sevofluran miktarı açısından gruplar arasında istatistiki açıdan anlamlı fark bulunmadı. Chia ve ark. (22) abdominal total histerektomi operasyonu geçiren hastalarda yaptıkları çalışmalarında perop esmolol infüzyonu yaptıkları grupta kullandıkları isofluran ve fentanil miktarını esmolol kullanmadıkları gruba göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır.

Çalışmamızda gruplar arasında perop fentanil kullanımı açısından anlamlı fark bulunmadı. İki grup arasında postop morfin tüketimi ve VAS değerleri açısından

anlamalı bir fark bulunmadı. Grup içi değerlendirmelerde ise iki grupta da VAS değerleri 2. günde 1. güne oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu.

İstenmeyen kardiyak etkiler nonkardiyak cerrahi ve sonrasındaki morbidite ve mortalitenin altında yatan en önemli nedenlerden biridir. Preop kardiyak riski belirlemek için bilinen efektif bir metod yoktur (2). Çeşitli risk sınıflamaları ya da invaziv ve noninvaziv girişimler uygulanmaktadır. Preop koroner anjiyografi, nükleer stres testi gibi girişimler oldukça duyarlıdır fakat hem maddi açıdan ekstra yük bindirmektedirler hem de zaman kaybına neden olabilmektedirler (25). Bu nedenle riski önceden belirlemek için yeni arayışlar içine girilmiştir.

Brain natriüretik peptid volüm ve basınç yüküne cevap olarak kardiyak ventriküllerden salgılanan bir nörohormondur (24,26). Kalp yetersizliğindeki önemi uzun yıllardır gündemde olan ve prognostik değeri kabul edilmiş bir belirteçi olan BNP ve NT proBNP sol ventrikül disfonksiyonunun duyarlı ve özgül bir belirleyicisidir (25,30). Çalışmamızda perop dönemde her iki grupta da aynı sıvı rejimini uygulandı. Verdiğimiz sıvı volümleri arasında gruplar arasında istatistiki açıdan anlamlı fark bulunamadı.

Preop BNP değerlerinin postop kardiyak olaylar açısından belirleyici olduğunu söyleyen bir çok çalışma vardır. Çalışmaların çoğunda preop BNP değerlerine bakılıp postop kardiyak risk belirlenmeye çalışılmıştır (2,25,29,30). Berry ve ark.'nın (2) yapmış oldukları damar cerrahisi geçiren hastalarda postop meydana gelen kardiyak olaylarda BNP değerlerinin ne kadar belirleyici olduğunu araştırdıkları çalışmada postop kardiyak olay geçiren tüm hastaların BNP değeri $> 120 \text{ pg.ml}^{-1}$ olarak bulunmuştur. Sonuç olarak BNP değerinin periop kardiyak olaylarda diğer nedenlerden bağımsız bir belirleyici olduğunu söylemişlerdir (25). Feringa ve ark. (30) nonkardiyak cerrahilerde preop bir kez bakılan NT proBNP değerinin kardiyak risklerden bağımsız olarak uzun dönem kardiyak olaylar ve ölüm ile ilişkili olduğunu söylemişlerdir.

Çalışmamızda iki grup arasında preop NT proBNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastalarımızda kardiyak olay yaşanmadı ve tüm ölçüm zamanlarında NT proBNP değerleri 100 pg. ml^{-1} nin altında bulundu. Margaret ve ark. (32) BNP'nin normal aralığının yaşa, cinsiyete ve kullanılan kite göre belirlenmesi gerektiğini söylemişlerdir. Galasko ve ark. (31) kadın cinsiyetin ve yaşın NT proBNP

artışının bağımsız belirleyicisi olduğunu ortaya koymuşlardır. Bir çok çalışmada normal değerler BNP için $< 100 \text{ pg.ml}^{-1}$, NT proBNP içinse $< 300 \text{ pg.ml}^{-1}$ olarak tanımlanmıştır (58). Bizim çalışmamızda gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel açıdan fark saptanmadı.

Hasta sayımız az olduğundan ve hastaları uzun dönem izleyemediğimizden dolayı preop NT proBNP değerlerini kardiyak olayların belirleyicisi olması açısından değerlendiremedik.

Suttie ve ark. (57) major damar cerrahisi yapılan 45 hastada preop ve postop BNP düzeylerinin seyrini incelemişlerdir. Tüm zaman dilimlerinde miyokard hasarı olan hastaların BNP değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu hastaların postop erken dönemdeki BNP değerlerini preop değerlerine göre düşük bulmuşlar. Bu durumun genel anestezinin beraberinde uygulanan rejyonel anestezie bağlı sempatik tonus kaybı ve ön yük ve ard yükün düşmesi sonucu miyokard geriminin azalmasına bağlı olabileceğini söylemişlerdir. Miyokard hasarı tespit edilmeyen hastalarda ise preop BNP değeri ile postop erken dönem BNP değeri arasında anlamlı fark bulamamışlar.

Biz de cerrahi stresi azaltmak amacıyla perop çok kısa etkili kardiyoselektif beta adrenerjik bloker olan esmolol infüzyonu uyguladık. Çalışmamızda hastaların servis OAB değerlerini temel alarak bu değere göre %20 artış ve azalış periyodlarını kaydettik. Esmolol infüzyonuna sabit dozdan devam ettik ve hiçbir hastada esmolol infüzyonunu durdurmamıza ihtiyaç kalmadı.

Mengistu ve ark. (60) kontrollü hipotansiyon amacıyla esmolol infüzyonu uygulamışlardır. Esmolol verdikleri grupta cerrahinin sonunda ve cerrahi bitişinden 2 saat sonra ölçtükleri BNP değerlerini kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır. Bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda postop entübasyon sonrası NT proBNP değerleri her iki grupta da preop değerlere göre yükseliş gösterdi. Bu yükseliş normal sınırlar içinde gerçekleşti. Yaptığımız çalışmada postop 1. gün NT proBNP değerleri esmolol grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Bu durumun esmolol infüzyonu ile cerrahi stresin baskılanması ve hemodinamik olarak stabil bir perop dönem geçirilmesinin sonucu olarak postop 1. gün NT proBNP değerlerine yansımış olabileceğini düşünüyoruz. Hastalarımızda kardiyak yakınma, EKG’de iskemik değişiklik ya da troponin I yüksekliği saptanmadı

Suttie ve ark. (57) preop BNP değerlerinin postop kardiyak olaylar ve yaşam sũresi açısından doğru bir belirleyici olmasına rağmen postop erken dũnemde bakılan BNP değerleriyle birlikte değerlendirildiğinde daha hassas bir belirteç olduğunu sũylemiřlerdir. Postop kardiyak olayların 1. ve 3. gũnler arasında daha sık gũrũldũęũ bilinmektedir. Ayrıca postop erken dũnemdeki BNP'nin sonraki 72 saatlik (belki daha uzun) sũrete hastaların risk sınıflamasında yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir.

SONUÇ

Sonuç olarak klinik gözlemlerimiz ve kaydettiğimiz veriler neticesinde damar cerrahisi hastalarında esmolol infüzyonu ile hemodinamik açıdan stabil bir perop dönem geçirildiğinin kanaatindeyiz. Sağladığımız bu stabil dönemde aldığımız kan değerleri, NT proBNP açısından net yorumlar yapabilecek bir sonuç ortaya koymamıştır.

Hastalarımızda istenmeyen kardiyak olaylar yaşanmadı. Troponin değerlerinde anlamlı yükseliş görülmedi. NT proBNP değerlerinde postop ekstübasyon sonrası dönemde esmolol uygulanmayan hastalara göre anlamlı bir fark bulunmazken postop 1. gün değerlerinde anlamlı bir düşüş görüldü.

Yaptığımız çalışmada hasta sayısının az oluşu, kitlerin temininin uzun sürmesi dolayısıyla aldığımız kan örneklerinin uzun süre saklanması, postop dönemde hastaları servislerine transfer etmemiz nedeniyle yakın takip edemememiz gibi nedenlerle çok sağlıklı bir sonuca ulaşamadık. NT proBNP'nin seyri ve kardiyak olayların izlemi açısından daha net sonuçlara ulaşmada hem daha uygun çalışma şartları hem de daha fazla sayıda hasta gerektiği kanısındayız.

ÖZET

Çalışmamızda damar cerrahisi hastalarında perop çok kısa etkili kardiyoselektif beta bloker esmolol infüzyonunun NT proBNP değerleri seyrine etkisini araştırdık.

Prospektif yapılan çalışmamızda 46-77 yaş aralığında ASA II-III damar cerrahisi uygulanan hastalar randomize iki gruba ayrıldı. Esmolol grubuna anestezi indüksiyonu öncesinde 1 mg. kg⁻¹ esmolol yapıldı, ardından 100 µg.kg⁻¹.dk⁻¹ sabit dozdan infüzyona başlandı. Kontrol grubuna aynı dozlardan serum fizyolojik verildi. Her iki gruba da genel anestezi uygulandı. Hastaların OAB ve KAH değerleri temel alınarak %20 artış ve azalış sayıları ameliyat boyunca kaydedildi. Ameliyat sonrasında ağrı tedavisi iv hasta kontrollü morfin analjezisi ile sağlandı.

Hastalardan preop 24 saat içinde, postop ekstübasyon sonrası, postop 1. gün ve postop 2. gün alınan kan örneklerinde NT proBNP ve troponin I ölçümleri yapıldı. Eş zamanlı EKG çekildi ve iskemik değişiklikler açısından değerlendirildi.

Esmolol grubunda KAH artışı kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük, KAH azalışı ise yüksek bulundu. Gruplar arasında atropin uygulaması açısından anlamlı fark saptanmadı. OAB değerleri karşılaştırılığında da gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Preop NT proBNP değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Her iki grupta da postop ekstübasyon sonrası değerler preop değerlere göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. Postop 1. gün ölçülen NT proBNP değerleri esmolol grubunda kontrol grubuna göre düşük bulundu. Troponin I değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Perop dönemde ve hastaları izlediğimiz postop 2 gün boyunca hastalarda kardiyak olay ya da ölümle karşılaşılmadı.

Sonuç olarak damar cerrahisi hastalarında perop esmolol infüzyonu ile hemodinamik stabilite sağlandığı fakat postop erken dönemde NT proBNP değerlerinde anlamlı bir değişiklik gerçekleşmediği kanısındayız.

SUMMARY

In this study, we aimed to investigate the effect of peroperative an ultra short-acting cardioselective beta-blocker esmolol infusion on NT proBNP values at vascular surgery patients.

In this study, 46-77 years old, ASA II-III vascular surgery patients were randomly allocated one of two groups. For esmolol group, before anesthesia induction 1 mg.kg⁻¹ esmolol bolus is administered and than 100 µg.kg⁻¹.dk⁻¹ fixed dose infusion was started. As a reference of mean arterial pressure and heart rate values of the patients, 20 percent of variance values was recorded during operation.

NT proBNP and troponin I values was measured on blood samples taken at preoperative with in 24 hours, postoperative after extubation, postoperative 1. day and 2. day. Simultaneously ECG was recorded and ischemic changes were evaluated.

For the esmolol administered group, heart rate increasing ratio was distinctly lower than the control group, heart rate decreasing ratio was higher. There was no significant difference on mean arterial pressure values between groups.

Postoperative extubation values are significantly higher than preoperation values for both groups. NT proBNP values measured on postoperative 1. day and esmolol group values are lower than the control group. There was no significant difference on troponin I values for the groups. There was no cardiac event or death at peroperative period and postoperative following 2 days.

In conclusion, considering clinical observations and statistic results, we think that hemodynamics stability can be achieved with peroperative esmolol infusion but there are no significant changes on NT proBNP values postoperative early stage.

KAYNAKLAR

1. Poldermans D, Hoeks SE, Feringa HH. Perioperative risk assesment and risk reduction before surgery. J Am Coll Cardiol. 2008; 51: 1913-1924.
2. Berry C, Kingsmore D. Predictive value of plasma brain natriuretic peptide for cardiac outcome after vascular surgery. Heart . 2006; 92: 401-402.
3. Boersma E, Poldermans D. Predictors of cardiac events after major vascular surgery. JAMA. 2001 Apr 11; 285: 1865-73.
4. Fleischmann KE, Joshua A. 2009 ACCF/AHA Focused Update on Perioperative Beta Blockade: A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice guidelines. Circulation. 2009; 120: 2123-2151.
5. Kaş D, Gönüllü M, Farklı Anestezi Yöntemlerinin Cerrahi Stres Yanıt Üzerindeki Etkisi. Türk Anest Rean Der Dergisi. 2005; 33 (6): 471-479.
6. Schwartz S Principle of Surgery. 7nd ed.1999: 3-53.
7. Sabiston Textbook of Surgery. 15nd ed. Philadelphia. 1997: 62-67.
8. Huiku M. Assesment of surgical stres durind general anaesthesia. Br J Anaest. 2007; 98: 447-455.
9. Poldermans D, Bax JJ. Kalp dışı cerrahide preoperatif kardiyak riskin değerlendirilmesi ve perioperatif kardiyak tedaviye ilişkin kılavuzlar . 2009; Türk Kardiyol Dern Arş Suppl 8.
10. Mark P, Yeager MD. Perioperative Beta-Blockade and Late Cardiac Outcomes: A complementary Hypothesis. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2005 Apr; (2): 237-41.
11. Kayhan Z. Metabolik/ Endokrin Sistem ve Anestezi. Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. Baskı. İstanbul. Logos YayıncılıkTic. A.Ş.2007; 406-415.
12. Uysal A, Özsin K K. Femoro-Popliteal By-Pass Girişimlerimiz. Fırat Tıp Dergisi. 2007; 12 (4): 265-268.

13. Svensson M, Gorst-Rasmussen A. NT-pro-BNP is an independent predictor of mortality in patients with end-stage renal disease. Clin Nephrol. 2009 Apr; 71 (4): 380-6.
14. Stapleton MP. Sir James Black and propranolol. The role of the basic sciences in the history of cardiovascular pharmacology. Tex heart Inst J. 1997; 24 (4): 336-42.
15. Frishman WH, Cheng-Lai A. Current Cardiovascular Drugs. 4th edition. 2005: 152.
16. Angelo VP, Peterson AM. Pharmacotherapeutic for advanced practice: a practical approach. Lippincott Williams, Wilkins. 2006: 205.
17. Frishman WH, Cheng-Lai A. Current Science. 2005: 153.
18. Kayhan Z. Metabolik/ Endokrin Sistem ve Anestezi. Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. Baskı. İstanbul. Logos YayıncılıkTic. A.Ş.2007; 184.
19. Richard J, Gray MD. Managing critically ill patients with esmolol an ultra short-acting Beta adrenergic blocker. Chest. 1988 Feb; 93(2): 398-403.
20. Turlapaty P, Laddu A. Esmolol: a titratable short acting intravenous beta blocker for acute critical care settings. Am Heart J. 1987 Oct; 114 (4 Pt 1): 866-85.
21. Wiest D. Clinical Pharmacokinetic. Aclis International Limited. 1995: 190-202.
22. Chia YY, Chan MH. Role of beta blockade in anaesthesia and postoperative pain management after hysterectomy. Br J Anaest. 2004; 93 (6): 799-805.
23. De Bold AJ, Borenstein HB. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. Life Sci. 1981; 28: 89-94.
24. Ellis R, Levin MD. Natriuretic Peptides. N Engl J Med.1998; 339: 321-328.
25. Gibson SC, Payne CJ. B-type natriuretic peptide predicts cardiac morbidity and mortality after major surgery. Br J Surg. 2007; 94: 903-909.
26. Duygu H, Türk U. Plazma B-Tipi natriüretik peptid düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklardaki yeri ve önemi. Anadolu Kardiyol Derg. 2005; 5.305-11.

27. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic Peptides. J Am Coll Cardiol. 2007; 50: 2357-2368.
28. Munagala VK, Burnett JC. The Natriuretics in Cardiovascular Medicine. Curr Probl Cardiol. 2004; 29:707-769.
29. Bolliger D, Seeberger MD. A Preliminary Report on the Prognostic Significance of Preoperative Brain Natriuretic Peptide and Postoperative cardiac Troponin in Patients Undergoing Major Vascular Surgery. Anesth Analg. 2009 Apr; 108 (4): 1069-75.
30. Feringa HH, Schouten O. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as long-term prognostic marker after major vascular surgery. Heart. 2007; 93: 226-231.
31. Galasko G, Lahiri A. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease?. Eur Heart J. 2005 Nov; 26 (21): 2269-76.
32. Redfield MM, Rodeheffer RJ. Plasma Brain Natriuretic Peptide concentration: Impact of Age and Gender. J Am Coll Cardiol. 2002 Sep 4; 40 (5): 976-82.
33. Elmalı E, Karaeren Z. Akut Koroner Sendrom Şüpheli Hastalarda kardiyak Troponin T ve Troponin I'nin Karşılaştırılması. Türk J Biochem. 2005; 30 (3): 212-215.
34. Christenson RH, Apple FS. Cardiac troponin I measurement with the ACCESS immunassay system: analytical and clinical performance characteristics. Clin Chem. 1998 Jan; 44 (1): 52-60.
35. Topol EJ: Acute Coronary Syndromes. Second Edition. Chap 13: 329-65.
36. Saffe AS, Davidenka J. Diagnosis of acute myocardial ischemia and infarction in cardiology, ed; Crawford MH, Di Marco JP, Mosby, London. 2001; 137-138.
37. Çelebi Ö, Diker E. Kardiyak troponinlerin klinik önemi. Türk Kardiyol Dern Arş. 2008; 36 (4): 269-277.

38. Duygu E, Kahraman N. Akut koroner sendrom dışı olaylarda kardiyak troponin yüksekliğinin klinik önemi. Türk Kardiyol Dern Arş. 2004; 32 (8): 571-580.
39. Alpert JS, Thygesen K. Myocardial infarction redefined a consensus document of the joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee for the definitios of miyocardial infarction. J Am Coll Cardiol; 36(3): 959-969.
40. Wallace A, Layug B. Prophylactic Atenolol Reduces Postoperative Myocardial Ischemia. Anesthesiology. 1998; 88:7-17.
41. French GWG, Rashid Z. Perioperative silent myocardial ischemia in patients undergoing lower limb joint replacement surgery: indicator of postoperative morbidity or mortality?. Anaesth. 1995; 54: 235-240.
42. Stone JG, Foex P. Miyocardial ischemia in untreated hypertensive patients: effect of a single small oral dose of a beta adrenergic blocking agent. Anesthesiology. 1988; 68: 495-500.
43. Zaugg M, Tagliente T. Beneficial Effects from Beta Adrenergic Blockade in Elderly patients Undergoing Noncardiac Surgery. Anesthesiology. 1999; 91: 1674-86.
44. Mangano DT, Layug EL. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after non cardiac surgery. N Engl J Med. 1996; 335: 1713-20.
45. Poldermans D, Boersma E. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high risk patients undergoing vascular surgery. N Engl J Med. 1999; 341: 1789-804.
46. Urban MK, Markowitz SM. Postoperative prophylactic administration of beta adrenergic blockers in patients at risk for myocardial ischemia. Anesth Analg. 2000; 90: 1257-61.
47. Raby KE, Brull SJ. The effect of Heart Rate Control on Myocardial Ischemia Among High Risk Patients After Vascular Surgery. Anesth Analg. 1999; 88: 477-82.

48. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 786-91.
49. Brady AR, Gibbs JS. Perioperative beta blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: Results of a randomized double blind controlled trial. *J Vasc Surg.* 2005 Apr;41 (4):602-9.
50. Landoni G, Turi S. Esmolol Reduces Perioperative Ischemia in Noncardiac Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010 Apr; 24 (2):219-229.
51. POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2008; 371: 1839-1847.
52. Suttner S, Boldt J. Continuous beta-block with esmolol in combination with enoximone: influence on cardiac function in high risk patients undergoing vascular surgery. *Anaesthesist.* 2008 Mar; 57 (3): 231-41.
53. Orme R, Leslie K. Esmolol and Anesthetic Requirement for Loss of Responsiveness During Propofol Anesthesia. *Anesth Analg.* 2002; 93: 112-6.
54. Johansen JW, Schneider G. Esmolol Potentiates Reduction of Minimum Alveolar Isoflurane Concentration by Alfentanil. *Anesth Analg.* 1998; 87: 671-6.
55. Johansen JW, Flaishon R. Esmolol reduces anesthetic requirement for skin incision during propofol/ nitrous oxide/ morphine anesthesia. *Anesthesiology.* 1997; 86: 364-71.
56. Suttner S, Lang K. Continuous Intra and Postoperative Thoracic Epidural Analgesia Attenuates Brain Natriuretic Peptide Release After Major Abdominal Surgery. *Anesth Analg.* 2005; 101: 896-903.
57. Suttie s, Mofidi R. Immediately Postoperative B-Type Natriuretic Peptide and Its Predictive Value. *Ann Vasc Surg.* 2011 Feb; 25 (2). 248-55.

58. Ryding A, Kumar S. Prognostic Value of Brain Natriuretic Peptide in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2009; 111 (2): 311-319.
59. Bakker EJ, Ravensbergen NJ. A Randomised Study of Perioperative Esmolol Infusion for Haemodynamic Stability during Major Vascular Surgery; Rationale and Design of DECREASE-XIII. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011; 42: 317-323.
60. Mengistu AM, Wolf MW. Influence of controlled hypotension using esmolol and sodium nitroprusside on natriuretic peptides in patients undergoing endonasal surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2007 Jun; 24(6): 529-34.